

А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Брель,
Г. Н. Солодунова

СИНТЕЗ 1-(АРИЛОКСИАЛКИЛ)-5-(АРИЛАМИНО)УРАЦИЛОВ

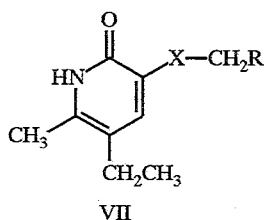
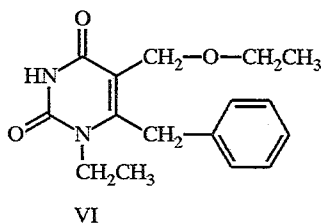
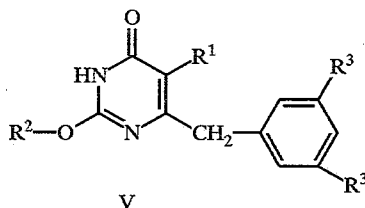
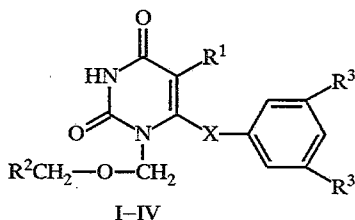
С целью поиска новых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 осуществлен синтез 1-(бензилоксиметил)- и 1-[2-(4-*R*-фенокси)этил]-5-(ариламино)урацилов. Непосредственное алкилирование триметилсилилпроизводных 5-(ариламино)урацила бензилхлорметилловым эфиром по методу Гилберта—Джонса не затрагивает экзоциклическую аминогруппу и с выходами 58...74% приводит к соответствующим 1-(бензилоксиметил)замещенным. Алкилирование 5-(ариламино)урацила 1-бром-2-(4-*R*-фенокси)этаном в безводном ДМФА в присутствии карбоната калия приводит к смеси N^1 -моно- и N^1, N^3 -дизамещенных с общим выходом 46...55 %.

С момента открытия вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), который является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1, 2], значительные усилия были направлены на изучение жизненного цикла вируса и идентификацию потенциальных мишеней для химиотерапевтического воздействия [3, 4]. Среди многочисленных подходов в поиске новых анти-ВИЧ-1 агентов одним из наиболее перспективных является ингибирование обратной транскриптазы (ОТ), катализирующей транскрипцию одноцепочечной РНК вируса в двухцепочечную ДНК. В настоящее время идентифицировано два класса ингибиторов ОТ ВИЧ-1: нуклеозидные и нуклеозидные.

Нуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 нуждаются в предварительном фосфорилировании клеточными ферментами до соответствующих 5'-трифосфатов, которые являются конкурентными ингибиторами ОТ ВИЧ-1 и терминаторами роста цепи вирусной ДНК. 3'-Азидо-3'-дезокситимидин был первым клинически используемым лекарственным средством для лечения СПИД. В настоящее время в клинике используются и другие 2',3'-дидезоксинуклеозиды (2',3'-дидезоксиинозин, 2',3'-дидезоксицитидин, 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидротимидин) [5—7]. Однако, несмотря на очевидную селективность ингибирования ОТ ВИЧ-1, трифосфаты этих нуклеозидных аналогов ингибируют также клеточные ДНК-полимеразы и проявляют значительные побочные токсические эффекты [8]. Кроме того, при длительном применении нуклеозидных ингибиторов появляются резистентные штаммы ВИЧ-1 [9].

Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1, в отличие от нуклеозидных ингибиторов, не нуждаются в предварительном фосфорилировании, обладают высокой специфичностью в отношении ВИЧ-1, не проявляют ингибиторной активности в отношении клеточных ДНК-полимераз и имеют относительно низкую токсичность. Одним из основных классов ненуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ-1 являются производные пиримидиновых оснований, в частности 1-[2-(гидроксиэтокс)метил]-6-(фенилтио)тимин (НЕРТ) (I, $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_2OH$, $R^3 = H$, $X = S$) [10]. Индекс селективности этого соединения превышал 100. Его аналоги, не содержащие в боковой цепи гидроксигруппы, в том числе 1-(бензилоксиметил)-6-(фенилтио)тимин (II, $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = H$, $X = S$) и 1-(бензилоксиметил)-5-этил-6-(фенилтио)урацил (III, $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = H$, $X = S$), проявили более высокую активность в отношении ОТ ВИЧ-1. Ингибиторные свойства аналогов НЕРТ возрастали при наличии в *мета*-положении метильных заместителей ($R^3 = CH_3$) [11—15].

Высокоактивным ингибитором ОТ ВИЧ-1 оказался и селеновый аналог НЕРТ — 1-[(2-гидроксиэтокси)метил]-6-(фенилселено)тимин (IV, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{Se}$), однако механизм его противовирусного действия был иным [16]. Близкими по структуре и противовирусным свойствам оказались 2-алкокси- и 2-циклоалкокси-6-бензилпиримидин-4(3H)-оны (V, R^1 и $R^3 = \text{H}$, CH_3) [17, 18], причем ингибиторная активность была выше у соединений, содержащих циклический радикал R^2 , например циклопентильный или циклогексильный.

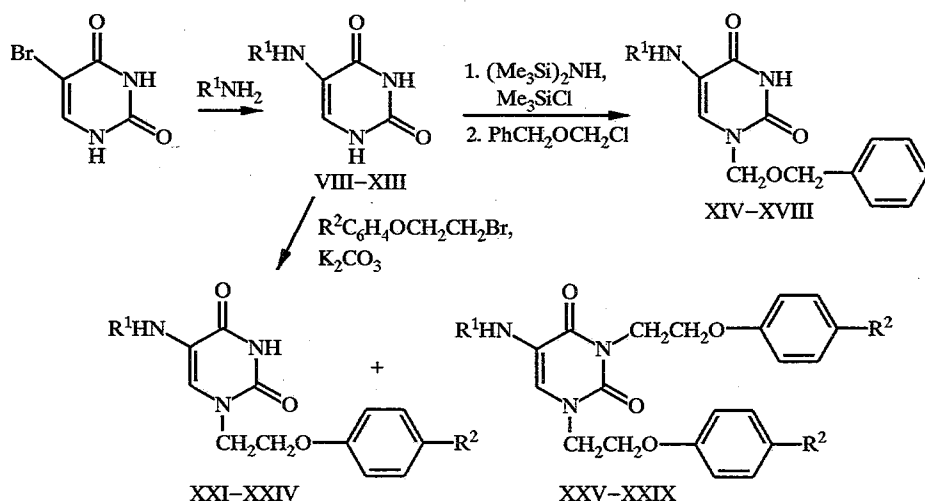


Выраженные ингибиторные свойства в отношении ОТ ВИЧ-1 проявили региоизомерный аналог пиримидинов V и НЕРТ — 6-бензил-5-этоксиметил-1-этилурацил (VI) [19], а также разнообразные производные пиридин-2(1H)-онов (VII, $X = \text{NH}$, CH_2 ; $R = \text{арил}$, гетероарил) [20—22].

Особенностью химического строения всех упомянутых ненуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ-1 является наличие в положении 5 или 6 азинового ядра незамещенного или замещенного (предпочтительно содержащего галогены, алкильные или алкоксильные заместители) арильного остатка, отделенного от гетероцикла атомом азота, серы, селена или короткой углеродной цепью. В этой связи синтез новых 5-арилзамещенных производных урацила представляется перспективным направлением поиска новых высокоселективных ингибиторов репликации ВИЧ-1.

В настоящей работе мы сообщаем о синтезе некоторых 1-(бензилоксиметил)- и 1-[2-(4-R-фенокс)этил]-5-(ариламино)урацилов. Ранее было показано, что 5-бромурацил может аминироваться в среде этиленгликоля разнообразными ароматическими аминами с образованием 5-(ариламино)урацилов [23]. При этом образования продуктов 6-замещения, как это описано для более сильных нуклеофилов [24], не наблюдается. Нами обнаружено, что аминирование 5-бромурацила без растворителя достаточно устойчивыми к окислению ароматическими и арилалифатическими аминами, такими, как анилин, *o*-, *m*- и *p*-толуидины или бензиламин, протекает с образованием 5-(фениламино)- (VIII), 5-(*o*-толиламино)- (IX), 5-(*m*-толиламино)- (X), 5-(*n*-толиламино)- (XI) и 5-(бензиламино)- (XII) урацилов с выходом 56...78% при кипячении в 3...5-кратном молярном избытке соответствующего амина. Последующее бромирование урацила VIII в смеси уксусной кислоты и диоксана приводит с выходом 78% к 5-(4-бромфениламино)урацилу (XIII), что демонстрирует возможность использования реакций электрофильного замещения для дальнейшей функционализации полученных 5-(ариламино)урацилов VIII—XII.

Последующее алкилирование силилированных оснований VIII — XI и XIII бензилхлорметилловым эфиром позволило получить соответствующие 1-(бензилоксиметил)-5-(ариламино)урацилы XIV — XVIII, выход которых

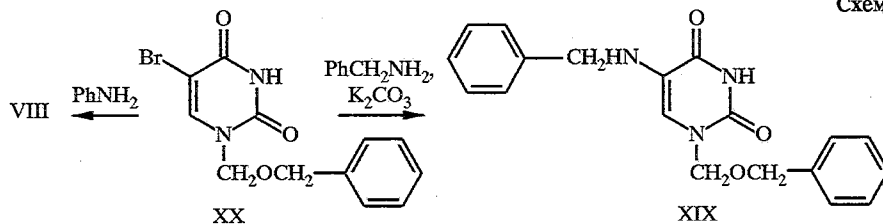


VIII, XIV, XXI—XXIII, XXV—XXVII R¹ = Ph; IX, XV, XXVIII R¹ = *o*-MeC₆H₄;
 X, XVI, XXIV, XXIX R¹ = *m*-MeC₆H₄; XI, XVII R¹ = *p*-MeC₆H₄; XII R¹ = CH₂Ph;
 XIII, XVIII R¹ = *p*-BrC₆H₄; XXI, XXIV, XXV, XXVIII, XXIX R² = H; XXII, XXVI R² = Cl;
 XXIII, XXVII R² = Me

составил 58...73% (схема 1). Необходимо отметить, что силилирование исходных урацилов VIII — XII гексаметилдисилазаном в присутствии триметилхлорсилана, по данным спектроскопии ПМР, не затрагивало экзоциклической аминогруппы и приводило исключительно к 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(ариламино)пиримидинам, которые в случае производных урацилов VIII и X легко кристаллизовались при охлаждении их растворов в избытке силилирующего агента. В то же время попытка синтеза 1-(бензилоксиметил)-5-(бензиламино)урацила (XIX) алкилированием триметилсилильного производного урацила XII бензилхлорметилловым эфиром оказалась неудачной и приводила к смолообразным продуктам.

Желаемый урацил XIX был получен из 1-(бензилоксиметил)-5-бромурацила (XX), синтезированного по известной методике [25], аминированием 4-кратным избытком бензиламина в безводном ДМФА в присутствии карбоната калия при 105...110 °С. В этих же условиях ароматические амины, обладающие значительно более низкой основностью и нуклеофильностью, не взаимодействовали с исходным бромидом XX. Использование более жестких

Схема 2



условий (кипячение бромида XX в избытке анилина в течение 1 ч) привело к урацилу VIII с выходом 66%. Обнаруженная деградация промежуточно образующегося 1-(бензилоксиметил)-5-(фениламино)урацила (XIV) согласуется с механизмом, описанным для 5-(ариламино)производных нуклеозидов [26] (схема 2).

Введение 4-*R*-феноксиптильных заместителей было осуществлено алкилированием 5-(ариламино)урацилов VIII — X в присутствии карбоната калия в ДМФА при температуре 80...85 °С (схема 1). В качестве

Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | T _{пл.} , °C | R _f * | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|-----------------------|------------------|----------|
| | | C | H | N | | | |
| XIV | C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ | 66,30 | 5,27 | 13,29 | 154...156 | 0,21 | 73 |
| | | 66,86 | 5,30 | 13,00 | | | |
| XV | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 67,83 | 5,35 | 12,84 | 110...113 | 0,28 | 58 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XVI | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 67,77 | 5,46 | 12,49 | 136...139 | 0,26 | 74 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XVII | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 68,20 | 5,58 | 12,00 | 168...171 | 0,28 | 68 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XVIII | C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ | 53,91 | 4,12 | 10,96 | 179...182 | 0,28 | 60 |
| | | 53,75 | 4,01 | 10,45 | | | |
| XIX | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 67,49 | 5,73 | 12,65 | 172...175 | 0,24 | 41 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XXI | C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ | 66,61 | 5,44 | 13,21 | 164...166 | 0,16 | 29 |
| | | 66,86 | 5,30 | 13,00 | | | |
| XXII | C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ | 60,96 | 4,57 | 11,32 | 206...209 | 0,12 | 24 |
| | | 60,42 | 4,51 | 11,74 | | | |
| XXIII | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 67,03 | 5,82 | 12,87 | 192...194 | 0,18 | 31 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XXIV | C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ | 67,24 | 5,45 | 12,88 | 142...145 | 0,17 | 27 |
| | | 67,64 | 5,68 | 12,46 | | | |
| XXV | C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄ | 70,58 | 5,79 | 9,79 | 125...128 | 0,71 | 21 |
| | | 70,41 | 5,68 | 9,47 | | | |
| XXVI | C ₂₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ | 60,31 | 4,61 | 8,58 | 159...162 | 0,64 | 22 |
| | | 60,95 | 4,52 | 8,42 | | | |
| XXVII | C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄ | 71,07 | 6,46 | 8,86 | 140...142 | 0,77 | 22 |
| | | 71,32 | 6,20 | 8,91 | | | |
| XXVIII | C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 71,15 | 5,89 | 9,04 | 100...103 | 0,81 | 36 |
| | | 70,88 | 5,95 | 9,18 | | | |
| XXIX | C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 70,99 | 6,11 | 9,05 | 107...109 | 0,74 | 28 |
| | | 70,88 | 5,95 | 9,18 | | | |

* Хлороформ — этилацетат (3 : 1).

алкилирующих агентов использовались 1-бром-2-(4-R-фенокси)этаны, которые в свою очередь были получены алкилированием водных растворов калиевых солей соответствующих 4-R-фенолов 1,2-дибромэтаном при температуре 95...100 °C в присутствии каталитического количества дибензо-18-краун-6 [25]. В результате алкилирования калиевых солей 5-(ариламино)урацилов VIII — X указанными бромидами были получены с общим выходом 46...55% смеси продуктов N¹-моно- (XXI—XXIV) и N¹,N³-дизамещения (XXV—XXIX), которые разделяли хроматографически. Интересно отметить то обстоятельство, что в случае алкилирования 5-(o-толиламино)урацила (IX) 1-бром-2-феноксиэтаном был выделен только N¹,N³-дизамещенный продукт (XXVIII), а 1-(2-феноксиэтил)-5-(o-толиламино)урацил обнаружен методом ТСХ только в следовых количествах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометрах Bruker WP-200 и Tesla BS-567A, внутренний стандарт ГМДС. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Silufol UV-254, проявление в парах иода. Для препаративной хроматографии использовали силикагель L 40/100. Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах и не корректировали.

5-(Фениламино)урацил (VIII). Смесь 5,0 г (26,2 ммоль) 5-бромурацила и 25 мл (274,3 ммоль) анилина нагревают 1 ч в атмосфере азота при температуре бани 195...200 °С. После закипания реакционной массы в течение 15 мин происходит полное растворение 5-бромурацила, затем начинается выделение кристаллического продукта, и к концу нагревания реакционная масса полностью затвердевает. Охлаждают, добавляют 25 мл воды и 25 мл тетрахлорметана, перемешивают 15 мин, фильтруют, осадок на фильтре последовательно промывают 50 мл воды и 25 мл 95% этилового спирта, полученный продукт растворяют в 100 мл 5% раствора едкого натра, фильтруют, фильтрат нейтрализуют уксусной кислотой до pH 5...6. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл безводного ДМФА и получают 4,1 г (77%) продукта VIII в виде светло-бежевого кристаллического вещества, $T_{пл}$ 314...319 °С ($T_{пл}$ 317...319 °С, выход 76% [23]). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 6,71 (3 H, м, фенил); 6,90 (1H, с, C(5)—NH); 7,10 (2H, м, фенил); 7,30 (1H, с, H-6); 10,64 (1H, уш. с, N(3)H); 11,26 м. д. (1H, уш. с, N(1)H).

Соединения IX—XII получают аналогично. Характеристики синтезированных соединений соответствуют описанным ранее [23].

5-(*n*-Бромфениламино)урацил (XIII). К перемешиваемой суспензии 2,5 г (12,3 ммоль) 5-(фениламино)урацила VIII в 15 мл безводной уксусной кислоты и 15 мл диоксана добавляют при комнатной температуре в течение 5 мин 0,7 мл (13,6 ммоль) брома, перемешивают 3 ч, фильтруют, осадок промывают диоксаном, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 20 мл безводного ДМФА и получают 2,7 г (78%) соединения XIII в виде белого кристаллического вещества, $T_{пл}$ 277...280 °С.

1-Бензилоксиметил-5-(фениламино)урацил (XIV). Смесь 2,0 г (5,8 ммоль) 5-(фениламино)урацила VIII, 50 мл гексаметилдисилазана и 0,5 мл триметилхлорсилана кипятят с защитой от влаги 8 ч, полученный раствор охлаждают при -5 °С в течение суток. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл гексаметилдисилазана, сушат в вакууме и получают 2,6 г (73%) 2,4-ди(триметилсилиокси)-5-(фениламино)пиримидина в виде игольчатых бежевых кристаллов, $T_{пл}$ 109...113 °С. Фильтрат упаривают в вакууме до объема 10 мл и аналогично дополнительно выделяют 0,6 г (17%) триметилсилилпроизводного соединения VIII. Спектр ПМР (CCl₄): 0,26 (9H, с, Si(CH₃)₃); 0,28 (9H, с, Si(CH₃)₃); 6,40 (3H, м, фенил); 6,50 (1H, с, C(5)—NH); 6,74 (2H, м, фенил); 7,68 м. д. (1H, с, H-6).

К раствору 2,0 г (5,5 ммоль) 2,4-ди(триметилсилиокси)-5-(фениламино)пиримидина в 20 мл безводного метилхлорида добавляют раствор 0,9 г (5,7 ммоль) бензилхлорметилового эфира в 5 мл метилхлорида, перемешивают при комнатной температуре с защитой от влаги в течение суток, добавляют 5 мл изопропилового спирта, охлаждают при -5 °С в течение суток. Выделившийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 25 мл 95% этилового спирта и получают 1,35 г (73%) продукта XIV в виде белого кристаллического вещества, $T_{пл}$ 154...156 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,76 (2H, с, CH₂); 5,37 (2H, с, CH₂); 6,95 (3H, м, фенил); 7,16 (1H, с, C(5)—NH); 7,28 (2H, м, фенил); 7,45 (5H, с, фенил); 7,73 (1H, с, H-6); 10,36 м. д. (1H, уш. с, N(3)H).

Соединения XV—XVIII получают аналогично.

1-Бензилоксиметил-5-(*o*-толиламино)урацил (XV). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 2,15 (3H, с, CH₃); 4,53 (2H, с, CH₂); 5,17 (2H, с, CH₂); 7,00 (5H, м, арил, C(5)—NH); 7,16 (1H, с, H-6); 7,25 (5H, с, фенил); 10,38 м. д. (1H, уш. с, N(3)H).

1-Бензилоксиметил-5-(*m*-толиламино)урацил (XVI). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 2,13 (3H, с, CH₃); 4,55 (2H, с, CH₂); 5,18 (2H, с, CH₂); 6,87 (5H, м, арил, C(5)—NH); 7,19 (5H, с, фенил); 7,38 (1H, с, H-6); 10,36 м. д. (1H, уш. с, N(3)H).

1-Бензилоксиметил-5-(*p*-толиламино)урацил (XVII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,11 (3H, с, CH₃); 4,50 (2H, с, CH₂); 5,12 (2H, с, CH₂); 6,96 (5H, м, арил, C(5)—NH); 7,17 (5H, с, фенил); 7,33 (1H, с, H-6); 10,15 м. д. (1H, уш. с, N(3)H).

1-Бензилоксиметил-4-(*n*-бромфениламино)урацил (XVIII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,56 (2H, с, CH₂); 5,18 (2H, с, CH₂); 6,98 (5H, м, арил, C(5)—NH); 7,21 (5H, с, фенил); 7,48 (1H, с, H-6); 10,30 м. д. (1H, уш. с, N(3)H).

1-Бензилоксиметил-5-(бензиламино)урацил (XIX). Перемешивают 2,0 г (6,4 ммоль) 1-бензилоксиметил-5-бромурацила XX, 1,0 г (7,2 ммоль) безводного карбоната калия и 3,0 мл (27,5 ммоль) бензиламина в 20 мл безводного ДМФА при 105...110 °С в течение 2 ч, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 20 мл 5% раствора уксусной кислоты. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, перекристаллизо-

вывают из 50 мл ацетона и получают 0,9 г (41 %) соединения XIX, $T_{пл}$ 172...175 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,10 (2H, с, CH_2); 4,34 (2H, с, CH_2); 5,01 (2H, с, CH_2); 6,37 (1H, с, $C(5)-NH$); 7,13 (5H, с, фенил); 7,19 (6H, м, фенил, H-6); 10,10 м. д. (1H, уш. с, $N(3)H$).

1-(2-Феноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXI) и 1,3-ди(2-феноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXV). Суспензию 2,5 г (12,3 ммоль) урацила VIII и 1,7 г (12,3 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия перемешивают в 80 мл безводного ДМФА при 80...85 °С в течение 1 ч, добавляют раствор 2,5 г (12,4 ммоль) 1-бром-2-феноксизтана в 10 мл ДМФА и перемешивают при той же температуре 6 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, твердый остаток экстрагируют 50 мл кипящего изопропилового спирта, экстракт упаривают в вакууме. Полученный кристаллический остаток (3,7 г) растворяют в минимальном количестве хлороформа, наносят на колонку с силикагелем (80×1,6 см), элюируют хлороформом, элюат упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из тетрахлорметана и получают 1,15 г (21 %) соединения XXV, $T_{пл}$ 125...128 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,14 (8H, м, CH_2), 6,91 (16H, м, фенил, $C(5)-NH$), 7,54 м. д. (1H, с, H-6).

После выделения дизамещенного продукта XXV колонку элюируют смесью хлороформ — изопропиловый спирт (10 : 1), элюат упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон — изопропиловый спирт (3 : 1) и получают 1,15 г (29 %) соединения XXI, $T_{пл}$ 164...166 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,10 (4H, м, CH_2); 6,88 (11H, м, фенил, $C(5)-NH$); 7,50 (1H, с, H-6); 11,14 м. д. (1H, уш. с, $N(3)H$).

Соединения XXII—XXIV и XXVI—XXIX получают аналогично.

1-[2-(*n*-Хлорфеноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,10 (4H, м, CH_2); 6,88 (10H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,50 (1H, с, H-6); 11,40 м. д. (1H, уш. с, $N(3)H$).

1-[2-(*n*-Метилфеноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXIII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,13 (3H, с, CH_3); 4,08 (4H, м, CH_2); 6,81 (10H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,47 (1H, с, H-6); 11,21 м. д. (1H, уш. с, $N(3)H$).

1-(2-Феноксизтил)-5-(*m*-метилфениламино)урацил (XXIV). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,12 (3H, с, CH_3); 4,12 (4H, м, CH_2); 6,83 (10H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,49 (1H, с, H-6); 11,18 м. д. (1H, уш. с, $N(3)H$).

1,3-Ди[2-(*n*-хлорфеноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXVI). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 4,13 (8H, м, CH_2); 6,88 (14H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,58 м. д. (1H, с, H-6).

1,3-Ди[2-(*n*-метилфеноксизтил)-5-(фениламино)урацил (XXVII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,11 (3H, с, CH_3); 2,13 (3H, с, CH_3); 4,14 (8H, м, CH_2); 6,84 (14H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,55 м. д. (1H, с, H-6).

1,3-Ди(2-феноксизтил)-5-(*o*-метилфениламино)урацил (XXVIII). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,17 (3H, с, CH_3); 4,17 (8H, м, CH_2); 6,94 м. д. (15H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,40 (1H, с, H-6).

1,3-Ди(2-феноксизтил)-5-(*m*-метилфениламино)урацил (XXIX). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,12 (3H, с, CH_3); 4,17 (8H, м, CH_2); 6,85 (15H, м, фенил, арил, $C(5)-NH$); 7,55 м. д. (1H, с, H-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barre-Sinoussi F., Chermann J. C., Rey F., Nugeyre M. T., Chamaret S., Gruest J., Dauguet C., Axler-Blin C., Vezinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W., Montagnier L. // Science. — 1983. — Vol. 220. — P. 868.
2. Popovic M., Sarngadharan M. G., Read E., Gallo R. C. // Science. — 1984. — Vol. 224. — P. 497.
3. Mitsuya H., Yarchoan R., Broder S. // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 1533.
4. De Clercq E. // Trends Pharmacol. Sci. — 1990. — Vol. 11. — P. 198.
5. Mitsuya H., Weingold K. J., Furman P. A., St. Clair M. H., Nusinoff-Lerman S., Gallo R. C., Bolognesi D. P., Barry D. W., Broder S. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 7096.
6. Mitsuya H., Broder S. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 1911.
7. Kedar P. S., Abbotts J., Kovacs T., Lesiak K., Torrence P., Wilson S. H. // Biochemistry. — 1990. — Vol. 29. — P. 3603.
8. Parker W. B., White E. L., Shaddix S. C., Ross L. J., Buckheit R. W., Germany J. M., Secrist J. A., Vince R., Shannon W. M. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P. 1754.
9. Richman D. D. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993. — Vol. 37. — P. 1207.

10. Miyasaka T., Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Walker R. T., Balzarini J., De Clercq E. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 2507.
11. Baba M., De Clercq E., Tanaka H., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Umezu K., Nakashima H., Mori S., Shigeta S., Walker R. T., Miyasaka T. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 2356.
12. Tanaka H., Baba M., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Shigeta S., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 1394.
13. Tanaka H., Baba M., Saito S., Miyasaka T., Takashima H., Sekiya K., Ubasawa M., Nitta I., Walker R. T., Nakashima H., De Clercq E. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 1508.
14. Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M., Sekiya K., Nitta I., Baba M., Shigeta S., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — P. 337.
15. Tanaka H., Takashima H., Ubasawa M., Sekiya K., Nitta I., Baba M., Shigeta S., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — P. 4713.
16. Goudgaon N. M., Schinazi R. F. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 3305.
17. Tramontano E., Marongiu M. E., De Montis A., Loi A. G., Artico M., Massa S., Mai A., La Colla P. // *Microbiologica.* — 1994. — Vol. 17. — P. 269.
18. Massa S., Mai A., Artico M., Sbardella G., Tramontano E., Loi A. G., Scano P., La Colla P. // *Antiviral Chem. Chemother.* — 1995. — Vol. 6. — P. 1.
19. Tanaka H., Baba M., Takashima H., Matsumoto K., Kittaka A., Walker R. T., De Clercq E., Miyasaka T. // *Nucleosides. Nucleotides.* — 1994. — Vol. 13. — P. 155.
20. Saari W. S., Hoffman J. M., Wai J. S., Fisher T. E., Rooney C. S., Smith A. M., Thomas C. M., Goldman M. E., O'Brien J. A., Nunberg J. H., Quintero J. C., Schleif W. A., Emini E. A., Stern A. M., Anderson P. S. // *J. Med. Chem.* — 1991. — Vol. 34. — P. 2922.
21. Saari W. S., Wai J. S., Fischer T. E., Thomas C. M., Hoffman J. M., Rooney C. S., Smith A. M., Jones J. H., Bamberger D. L., Goldman M. E., O'Brien J. A., Nunberg J. H., Quintaro J. C., Schleif W. A., Emini E. A., Anderson P. S. // *J. Med. Chem.* — 1992. — Vol. 35. — P. 3793.
22. Wai J. C., Williams T. M., Bamberger D. L., Fisher T. E., Hoffman J. M., Hudcosky R. J., McTough S. C., Rooney C. S., Saari W. S., Thomas C. M., Goldman M. E., O'Brien J. A., Emini E. A., Nunberg J. H., Quintero J. C., Schleif W. A., Anderson P. S. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 249.
23. Gerns F. R., Perrotta A., Hitchings G. H. // *J. Med. Chem.* — 1966. — Vol. 9. — P. 108.
24. Bradshaw T. K., Hutchinson D. W. // *Chem. Soc. Rev.* — 1977. — Vol. 6. — P. 43.
25. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., Солодунова Г. Н., Озерова Т. П. // *ХГС.* — 1996. — № 3. — С. 380.
26. Bobst A. M., Ozinskas A. J., De Clercq E. // *Helv. chim. acta.* — 1983. — Vol. 66. — P. 534

НИИ фармакологии при Волгоградской
 медицинской академии, Волгоград 400066,
 Россия
 e-mail: ozerov@vlink.ru
 ozerov@pharm.tsaritsyn.su

Поступило в редакцию 14.04.97
 После переработки 20.12.97